



REC'D 30 AUG 2004

WIPO

PCT

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

PCT/AT 2004/000279

Kanzleigebühr € 14,00
Schriftengebühr € 65,00

Aktenzeichen A 1285/2003

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

A.o. Univ. Prof. Dr. Thomas Szekeres
in A-1190 Wien, Gugitzgasse 8/41,

am **14. August 2003** eine Patentanmeldung betreffend

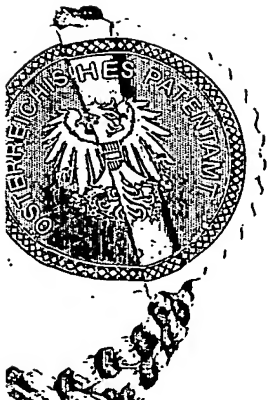
"Stilben-Derivate und deren Verwendung in Arzneimitteln",

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten Beschreibung übereinstimmt.

Es wurde beantragt, A.o. Univ. Prof. Mag. Dr. Thomas Erker in Wien, Mag. Norbert Handler in Wien, A.o. Univ. Prof. Mag. Dr. Walter Jäger in Pressbaum (Niederösterreich), Dr. Marek Arkadiusz Murias in Wien und A.o. Univ. Prof. Dr. Thomas Szekeres in Wien, als Erfinder zu nennen.

Österreichisches Patentamt
Wien, am 19. August 2004

Der Präsident:



HRNCIR
Fachoberinspektor

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

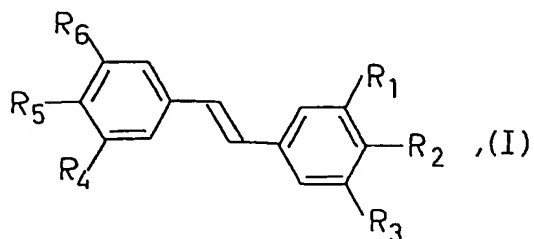
A 1285/2003
AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

Uniflex

(73)	Patentinhaber:	Thomas Szekeres , A.o. Univ. Prof. Dr. Wien (AT)
(54)	Titel der Anmeldung:	Stilben-Derivate und deren Verwendung in Arzneimitteln
(61)	Zusatz zu Patent Nr.	
(66)	Umwandlung von GM	
(62)	gesonderte Anmeldung aus (Teilung):	
(30)	Priorität(en):	
(72)	Erfinder:	Thomas Erker, A.o.Univ.Prof.Mag.Dr. Wien (AT) Norbert Handler, Mag. Wien (AT) Walter Jäger, A.o.Univ.Prof.Mag.Dr. Pressbaum (AT) Marek Arkadiusz Murias, Dr. Wien (AT) Thomas Szekeres, A.o.Univ.Prof.Dr. Wien (AT)
(22) (21)	Anmeldetag, Aktenzeichen:	2003 08 14 ,
(60)	Abhängigkeit:	
(42)	Beginn der Patentdauer:	Längste mögliche Dauer:
(45)	Ausgabetag:	
(56)	Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:	

Die Erfindung betrifft Stilben-Derivate der allgemeinen Formel I



worin R_1 bis R_6 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff-, OH-, -OD oder -OR₇ bedeuten, worin R_7 eine C₁ bis C₃-Alkylgruppe oder eine C₂ bis C₄-Carboxylgruppe ist, mit der Maßgabe, daß wenigstens vier (4) der Substituenten R_1 bis R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

Die Erfindung betrifft weiters Arzneimittel, die wenigstens eine der Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten.

Überdies erstreckt sich die Erfindung auf die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zum Herstellen von Arzneimitteln.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind pharmazeutisch wertvolle Wirkstoffe, da sie als Radikalfänger, als Antitumorsubstanzen und/oder als selektive Cyclooxygenase 2-Inhibitoren (COX 2) wirken.

In Betracht gezogen sind im Vorliegenden 3,3',4,4',5,5'-Hexahydroxystilbene und deren Ether und Ester, wobei als Ether insbesondere die Methyl-, Ethyl-, und Propyl-Ether und als Ester insbesondere solche der Ameisensäure und der Essigsäure in Betracht gezogen sind.

Weiters in Betracht gezogen sind im Rahmen der Erfindung deuterierte 3,3',4,4',5,5'-Hexahydroxystilbene, in deren -OH-Gruppen statt Wasserstoff Deuterium enthalten ist, also statt der OH OD-Gruppen vorliegen.

Besonders in Betracht gezogen sind im Rahmen der Erfindung 3,3',4,4',5,5'-Hexahydroxystilben und 3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben. Diese Verbindungen haben sich als Wirkstoffe mit vorteilhaften Eigenschaften als Radikalfänger und Antitumorsubstanz sowie als hochselektive Cyclooxygenase 2-Hemmer erwiesen.

Allgemeiner gesprochen sind im Vorliegenden folgende Verbindungen in Betracht gezogen:

E- und Z-Formen von: 3,3',4,4',5,5'-Hexahydroxystilben, aber auch 3,3',4,5,5'-Pentahydroxystilben, 3,3',4,4',5-Pentahydroxystilben, 3,4,4',5,5'-Pentahydroxystilben, 3,4,4',5-Tetrahydroxystilben, 3,3',5,5'-Tetrahydroxystilben, 3,3',4',5-Tetrahydroxystilben und Ether (Methoxy, Ethoxy, Propoxy,) und Ester (Formiat, Acetat,) dieser Stoffe; dies sind zum Beispiel Tetra-, Hexa- und Pentamethoxy-Stilbenderivate der oben erwähnten Strukturen, gemischte Hydroxy- und Methoxy-Stilbenderivate, aber auch deuterierte (D anstatt H)

Analoga der erwähnten Strukturen als hoch selektive COX 2 Inhibitoren mit signifikant niedrigerer Hemmwirkung auf COX 1 als auf COX 2.

Mit Arzneimitteln, welche die oben genannten Stilben-Derivate der Formel I enthalten, sind für die Prävention der Behandlung verschiedener Erkrankungen einschließlich Tumorerkrankungen, wobei es auf die Eigenschaften von Wirkstoffen als Radikalfänger ankommt, einerseits und für alle Zustandsbilder und Erkrankungen, die durch die Verwendung von Cyclooxygenase 2-Hemmern behandelt werden können, geeignet.

Hintergrund der Erfindung:

Viele natürlich vorkommende Substanzen, wie Flavonoide oder Phenole können das Entstehen einer Reihe von Krankheiten verhindern oder bei der Behandlung verschiedener Erkrankungen, wie zum Beispiel Tumorerkrankungen oder Herz- Kreislauf-Erkrankungen, wirkungsvoll eingesetzt werden. Diese Substanzen können in verschiedenen Pflanzenextrakten, Gewürzmischungen bzw. Pflanzen wie Beeren, Trauben, Erdnüssen bzw. auch Wein gefunden werden und wurden bereits in der Indischen oder z.B. Chinesischen Medizin eingesetzt.

Resveratrol (3,5,4'-Trihydroxystilben) ist die am Genauesten untersuchte polyphenolische Substanz. Sie wird von Weintrauben gebildet und ist im Wein zu finden. Resveratrol hemmt wirksam das Wachstum von Tumorzellen und wird für das so genannte „französische Paradoxon“ (die Tatsache, dass die Wahrscheinlichkeit an koronarer Herzkrankheit zu erkranken, verglichen mit allen anderen Europäischen Staaten in Frankreich und 40% reduziert ist), verantwortlich gemacht. Eine Reihe zellulärer Wirkungen, wie die Hemmung der Cyclooxygenase (COX)-Aktivität (Subbaramaiah K, Chung WJ, Michaluart P, Telang N, Tanabe T, Inoue H, Jang M, Pezzuto JM, Dannenberg AJ. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. J Biol Chem. 1998 Aug 21;273(34):21875-82.), Hemmung der Ribonukleotid Reduktase Aktivität (Fontecave M, Lepoivre M, Elleingand E, Gerez C, Guittet O. Resveratrol, a remarkable inhibitor of ribonucleotide reductase. FEBS Lett. 1998 Jan 16;421(3):277-9.) oder Induktion von NFkappaB (Tsai SH, Lin-Shiau SY, Lin JK. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFkappaB in macrophages by resveratrol. Br J Pharmacol. 1999 Feb;126(3):673-80.) wurden für Resveratrol beschrieben. Eine selektive Hemmung der Cyclooxygenase 2 (COX 2) konnte für Resveratrol nicht gezeigt werden. Dies ist auch nicht der Fall; Resveratrol hemmt beide Isoenzyme (COX 1 und COX 2) mit vergleichbarer Wirksamkeit.

Verschiedene Analoga von Resveratrol werden in der WO 01/21165 A1 als ~~Antitumorsubstanzen genannt. Nicht geoffenbart in der WO-01/21165 ist die Substanz, die~~ Synthese und Verwendung von 3,5,4,4',5,5'-Hexahydroxy, Hexamethoxy- und verwandter Analoga des Resveratrol. Die Hexahydroxy-Verbindung war allerdings unerwartet ein sehr wirksamer Inhibitor des Wachstums von humanen Tumorzellen. Außerdem hat diese Substanz, aber auch die Hexamethoxy-Verbindung, selektive Hemmung für COX 2 gezeigt.

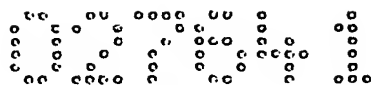
Für andere Resveratrol-Analoga beschreiben Ghai et al. (Ghai et al. WO 01/21165 A1, Lu J, Ho CH, Ghai G, Chen KY. Resveratrol analog, 3,4,4',5-tetrahydroxystilbene, differentially

induces pro-apoptotic p53/Bax gene expression and inhibits the growth of transformed cells but not their normal counterparts. Carcinogenesis. 2001 Feb;22(2):321-8.) Antitumor-Aktivität, allerdings wird die selektive Hemmung der COX 2 nicht erwähnt.

Zwei Isoenzyme der Cyclooxygenase wurden während der letzten Jahre identifiziert. COX 2 ist die induzierbare Form, die auch gehemmt werden muß, um Entzündungen, Schmerzen etc. zu hemmen. Die Hemmung von COX 1 wird teilweise für die Nebenwirkungen von sogenannten nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten (NSAIDs), wie zum Beispiel Aspirin, verantwortlich gemacht. Deshalb wurden selektive Inhibitoren der COX 2 entwickelt. Dadurch können die Nebenwirkungen der NSAIDs (hauptsächlich gastrointestinale Probleme) minimiert und die Effektivität der Medikamente verbessert werden. Bis jetzt wurden einige wenige hoch selektive Inhibitoren der COX 2 beschrieben. Einige der Medikamente sind zugelassen. Die Indikationen für die Verwendung von COX 2 Inhibitoren sind weiter unten aufgezählt. Sie umfassen inzwischen eine Reihe von Zustandsbildern und Erkrankungen.

Hoch selektive COX 2-Inhibitoren können beispielsweise für die Behandlung folgender Zustandsbilder und Erkrankungen verwendet werden:

- Antitumor Wirkung
- Behandlung und Prävention von Malignomen
- Induktion von Apoptose (programmiertem Zelltod)
- Hemmung von NFkappaB
- Verwendung in der Kombination mit Strahlentherapie
- Verwendung in der Kombination mit anderen Substanzen in der Chemotherapie
- Reduktion der Invasivität und des metastatischen Potentials von Tumoren
- Fiebersenkende (antipyretische) Wirkung
- Hemmung der Gebärmutterkontraktion
- Entzündungshemmung
- Behandlung von Asthma
- Behandlung von Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis
- Verbessernde Wirkung auf Knochen Reparatur
- Prävention und Behandlung von Bindegewbserkrankungen und Knochenerkrankungen einschließlich Osteoporose
- Antiöstrogene Effekte (Behandlung zur Tumorprävention und Behandlung von menopausalen und post-menopausalen Beschwerden)
- Behandlung von Glaukom
- Schmerzreduktion
- Reduktion von Ödemen
- Antiangiogenetische Wirkung d.h. Wirkung auf Angiogenese (Hemmung der Gefäßbildung)
- Hemmung der Plättchenaggregation
- Wirkung auf NO Synthase
- Prävention von Herz- Kreislauferkrankungen (Blutgefäßerkrankungen)



- 4 -

Prävention und Behandlung von Herzinfarkt

Prävention und Behandlung von Diabetes und Diabetes Komplikationen

Prävention der ischämisch proliferativen Retinopathie

Prävention von Reperfusionsschäden

Antivirale Aktivität

Antibakterielle Aktivität

Antimykotische Aktivität

Behandlung gegen sonstige Erreger wie: Malariabehandlung

Behandlung von Sichelzellanämie

Behandlung verschiedener Hauterkrankungen (auch lokale topische Verwendung) wie

z.B: Psoriasis

Behandlung der Aktinischen Keratose

Prävention und Behandlung der Helicobacter Pylori Gastritis

Prävention und Behandlung von M. Parkinson

Behandlung der Amytopen Lateralsklerose

Behandlung von Multipler Sklerose

Behandlung von M. Alzheimer

Nachstehend werden Beispiele für das Herstellen von Verbindungen der allgemeinen Formel I wiedergegeben, wobei für die Synthese von Methoxystilbenen. die Horner-Emmons-Wadsworth-Reaktion angewendet wurde.

Beispiel 1:

3,3',5-Trimethoxystilben. In einem trockenen Reaktionskolben wurde 10 mmol (2.58 g) Diethyl- (4-methoxybenzyl)phosphonat unter Argon auf 0° C gekühlt. Dann wurden 10 mL trockenes DMF, 20 mmol (1.12 g) Natriummethoxid und 10 mmol (1.661 g) 3,5-Dimethoxybenzaldehyd zugefügt. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur eine Stunde lang gerührt und dann unter Argon 1,5 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Dann wurde die Lösung in ein Becherglas mit 250 mL Eiswasser übergeführt; der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Ethanol (70%) umkristallisiert. Ausbeute: 1.59 g (59%).

Beispiel 2:

3,4,4',5-Tetramethoxystilben wurde aus: 10 mmol (2.58 g) Diethyl-(4-methoxybenzyl)-phosphonat, 20 mmol (1.12 g) Natriummethoxid und 10 mmol (1.962 g) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd auf die oben beschriebene Weise synthetisiert. Ausbeute: 1.65 g (55%); mp = 157° C. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.91-6.83 (m, 3H), 6.71 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 159.2, 153.3, 137.7, 133.3, 129.9, 127.6, 127.5, 126.4, 114.1, 103.2, 60.9, 56.0, 55.2. MS m/z 300 (M⁺, 100 %). Anal (C₁₈H₂₀O₄) C, H.

Beispiel 3:

3,3',5,5'- Tetramethoxystilben wurde auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 1 beschrieben synthetisiert aus: 10 mmol (2.88 g) Diethyl-(3,5-dimethoxybenzyl)phosphonat, 20

mmol (1.12 g) Natriummethoxid und 10 mmol (1.661 g) 3,5-Dimethoxybenzaldehyd. Ausbeute: 1.56 g (52%).

Beispiel 4:

3,3',4',5-Tetramethoxystilben wurde auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 1 beschrieben synthetisiert aus: 10 mmol (2.48 g) Diethyl-(3,5-dimethoxybenzyl)phosphonat, 20 mmol (1.12 g) Natriummethoxid und 10 mmol (1.661 g) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd. Ausbeute: 1.65 g (55%).

Beispiel 5:

3,3',4,5,5'-Pentamethoxystilben wurde auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 1 beschrieben synthetisiert aus: 10 mmol (2.48 g) Diethyl-(3,5-dimethoxybenzyl)phosphonat, 20 mmol (1.12 g) Natriummethoxid und 10 mmol (1.962 g) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd. Ausbeute: 1.94 g (59%).

Beispiel 6:

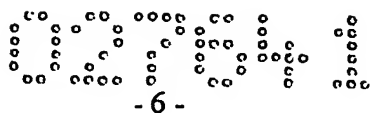
3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben wurde auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 1 beschrieben synthetisiert aus: 10 mmol (3.18 g) Diethyl-(3,4,5-trimethoxybenzyl)phosphonat, 20 mmol (1.12 g) Natriummethoxid und 10 mmol (1.962 g) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd. Ausbeute: 1.76 g (49%); Fp = 215° C. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.94 (s, 2H), 6.74 (s, 4H), 3.92 (s, 12H), 3.87 (s, 6H). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 153.3, 137.8, 132.8, 128.0, 103.3, 60.9, 56.0. MS *m/z* 360 (M⁺, 100%). Anal. (C₂₀H₂₄O₆) C, H.

Beispiel 7:

3,4,4',5-Tetrahydroxystilben: In einem trockenen Reaktionskolben wurde 2.5 mmol (0.750 g) 3,4,4',5-Tetramethoxystilben in Methylenchlorid unter Argon gelöst und auf - 30 °C abgekühlt. Dann wurde tropfenweise 15 mmol (15 mL 1 M-Lösung in Methylenchlorid) Bortribromid-Lösung zugegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 24 Stunden lange gerührt. Die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von gesättigter NaHCO₃ Lösung gestoppt. Danach wurde die Lösung für weitere 30 Minuten gerührt und Methylenchlorid wurde abgedampft; die wässrige Phase wurde mit 2N HCl angesäuert. Nach Zugabe von EtOAc wurde das Gemisch extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde durch Vakuum entfernt. Die Kristalle wurden aus EtOH/Wasser oder reinem Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 0.335 g (55%); Fp = 240° C. ¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO): δ 8.78 (s, 4H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.76-6.72 (m, 4H), 6.47 (s, 2H). ¹³C-NMR (50 MHz, d₆-DMSO): δ 156.7, 146.1, 132.9, 128.5, 128.2, 127.4, 125.9, 125.1, 115.5, 105.2. MS *m/z* 244 (M⁺, 100 %). Anal. (C₁₄H₁₂O₄) C, H.

Beispiel 8:

3,3',5,5'-Tetrahydroxystilbene wurde aus 2.5 mmol (0.750 g) 3,3',5,5'-Tetramethoxystilben auf die oben in Beispiel 7 beschriebene Weise synthetisiert. Ausbeute: 0.366 g (60%); Fp > 320° C. ¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO): δ 9.24 (s, 4H), 6.84 (s, 2H), 6.41



- 6 -

(d, $J = 2.0$ Hz, 4H), 6.16 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H). ^{13}C -NMR (50 MHz, d_6 -DMSO): δ 158.5, 138.7, 128.4, 128.4, 104.6, 102.2. MS m/z 244 (M^+ , 100%). Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$) C, H.

Beispiel 9:

3,3',4',5-Tetrahydroxystilben wurde aus 2.5 mmol (0.750 g) 3,3',4',5-Tetramethoxystilben auf die oben in Beispiel 7 beschriebene Weise synthetisiert. Ausbeute: 0.311 g (51%); $\text{Fp} = 236^\circ \text{C}$. ^1H -NMR (200 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.70 (s, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.87-6.63 (m, 4H), 6.40 (d, 1.9 Hz, 2H), 6.20-6.19 (m, 1H). ^{13}C -NMR (50 MHz, d_6 -DMSO): δ 158.0, 144.9, 144.8, 138.9, 128.6, 127.8, 125.4, 118.3, 115.3, 112.7, 104.1, 101.6. MS m/z 244 (M^+ , 100%). Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$) C, H.

Beispiel 10:

3,3',4,5,5'-Pentahydroxystilben wurde aus 2.5 mmol (0.825 g) 3,3',4,5,5'-Pentamethoxystilben auf die oben in Beispiel 7 beschriebene Weise synthetisiert. Ausbeute: 0.370 g (57%); $\text{mp} = 252^\circ \text{C}$. ^1H -NMR (200 MHz, d_6 -acetone): δ 8.00 (s, 5H), 6.89 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.28-6.25 (m, 1H). ^{13}C -NMR (50 MHz, d_6 -acetone): δ 160.2, 147.4, 141.4, 134.7, 130.5, 130.3, 127.7, 107.3, 106.3, 103.3. MS m/z 260 (M^+ , 100%). Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5$).

Beispiel 11:

3,3',4,4',5,5'-Hexahydroxystilben wurde aus 2.5 mmol (0.900 g) 3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben auf die oben beschriebene Weise synthetisiert. Ausbeute: 0.31 g (45%); $\text{mp} = 270^\circ \text{C}$. ^1H -NMR (200 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.66 (s, 6H), 6.57 (s, 2H), 6.44 (s, 4H). ^{13}C -NMR (50 MHz, d_6 -DMSO): δ 146.1, 132.9, 128.1, 125.8, 105.2. MS m/z 276 (M^+ , 100%). Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_6$) C, H.

Literatur: Chemische Daten von Methoxystilbenen: J. Med. Chem. 45 (1), 1999, p 2671-2686

Die pharmazeutische Wirksamkeit von erfindungsgemäßen Verbindungen wurde untersucht:

Zell-Kultur:

Die humane Promyelozytenleukämiezelllinie HL-60 wurde von der ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA) gekauft. Die Zellen wurden in RPMI 1640 Medium mit 10% Hitze inaktiviertem fetalem Kälberserum (FCS) (GIBCO, Grand Island Biological Co., Grand Island, NY, USA) und mit 1 % Penizillin/Streptomycin in angefeuchteter Atmosphäre bei 5% CO_2 gezüchtet.

Die Zellzahlen wurden mittels eines Mikrozellcounters CC-108 (Sysmex, Kobe, Japan) bestimmt. Für die Versuche wurden Zellen in der logarithmischen Wachstumsphase verwendet.

Wachstumshemmungsassay:

Logarithmisch wachsende HL-60 Zellen wurden in einer Dichte von 0.1×10^6 Zellen/ml in Gewebekulturflaschen angesetzt und mit verschiedenen Konzentrationen der zu untersuchenden Stilben-Derivate inkubiert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen mittels des Mikrozellcounters gezählt. Die Viabilität der Zellen wurde mittels Trypanblau Färbung bestimmt. Als Resultate wurden als Anzahl viabler Zellen berechnet.

COX (humaner) Inhibitor Screening Assay:

Es wurde ein Immunoassay der Firma IBL Produkte, Hamburg, Deutschland für die Bestimmung der COX 1 und COX 2 Aktivitäten verwendet. Der Assay bestimmt quantitativ die Prostaglandine F, E und D sowie Thromboxan B artige Prostaglandine, die durch die Cyclooxygenase Reaktion gebildet werden. COX 1 und COX 2 wurden als so- genannte IC₅₀, 50 % Enzym Hemmung, d.h. die Substanzkonzentration, welche 50 % des gemessenen Isoenzymes hemmt, angegeben.

Tabelle 1:

Hemmende Wirkung von Stilbenen und von Resveratrol auf COX 1 und COX 2 Aktivität:

Stoff	IC ₅₀ (µM)		COX 2/ COX 1 Verhältnis
	COX 1	COX 2	
3,3',4,5,5'-Pentamethoxystilben	10	0,6	0,06
3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben	10	0,5	0,05
3,4,4',5-Tetrahydroxystilben	5	0,01	0,002
3,3',5,5'-Tetrahydroxystilben	0,01	< 0,001	< 0,1
3,3',4',5-Tetrahydroxystilben	5	0,005	0,001
3,3',4',5,5'-Pentahydroxystilben	0,01	0,005	0,5
3,3',4,4',5,5'-Hexahydroxystilben	0,5	0,001	0,002
3,4',5-Trihydroxystilben (Resveratrol)	0,5	0,5	1

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, sind nur die erfindungsgemäßen Verbindungen, nicht aber Resveratrol selbst COX 2 selektiv (d.h. sie zeigen eine wesentlich effektivere Wirkung auf COX 2 als auf COX 1).

Tabelle 2:

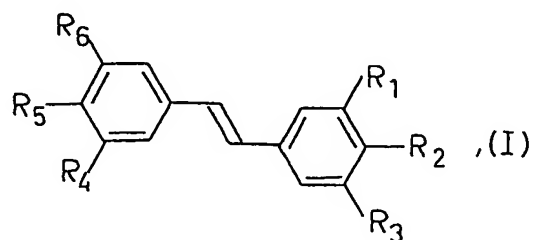
Hemmende Wirkung erfindungsgemäßer Verbindungen auf das Wachstum von HL-60 humane Promyelocyten Leukämie-Zellen:

Stoff	IC ₅₀ (µM)
3,3',4,5,5'-Pentamethoxystilben	25
3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben	>100
3,4,4',5-Tetrahydroxystilben	9
3,3',5,5'-Tetrahydroxystilben	12,5
3,3',4',5-Tetrahydroxystilben	9
3,3',4',5,5'-Pentahydroxystilben	10
3,3',4,4',5,5'-Hexahydroxystilben	4
3,4',5-Trihydroxystilbene (Resveratrol)	12

PAKISTANWALTE
DIPLO. INGEN. MECHANIK UND
DIPLO. INGEN. ELEKTROTECHNIK
Quelle:

Zusammenfassung:

Beschrieben werden Stilbenderivate der allgemeinen Formel 1



In dieser haben wenigstens vier der Substituenten R_1 bis R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff. Die Substituenten sind wirksame Radikalfänger, Antitumorwirkstoffe und selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren.

BEER & PARTNER
PATENTANWÄLTE KEG
1070 Wien, Lindengasse 8

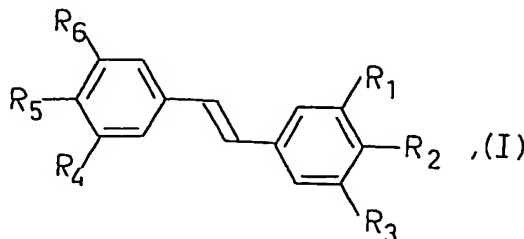
Doppel

14. August 2003

S174-1000-pAT
A.o.Univ.Prof.Dr. Thomas Szekeres
in Wien, AT
B/A

Patentansprüche:

1. Verbindung der allgemeinen Formel I



worin R_1 bis R_6 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff-, OH-, -OD oder -OR, bedeuten, worin R_7 eine C_1 bis C_3 -Alkylgruppe oder eine C_2 bis C_4 -Carboxylgruppe ist, mit der Maßgabe, daß wenigstens vier (4) der Substituenten R_1 bis R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_7 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Methoxy, Ethoxy und Propoxy.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_7 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Formiat und Acetat.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß fünf (5) der Substituenten R_1 bis R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sechs (6) der Substituenten R_1 bis R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R_1 , R_2 , R_3 und R_5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

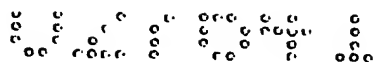
7. Verbindung nach Anspruch 6, nämlich 3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R_1 , R_3 , R_4 und R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

9. Verbindung nach Anspruch 8, nämlich 3,3',5,5'-Tetrahydroxystilben.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R_1 , R_3 , R_4 und R_5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

11. Verbindung nach Anspruch 10, nämlich 3,3',4',5-Tetrahydroxystilben.



- 2 -

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

13. Verbindung nach Anspruch 12, nämlich 3,3',4,4',5-Pentahydroxystilben.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R₁, R₂, R₃, R₄ und R₆ eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

15. Verbindung nach Anspruch 14, nämlich 3,3',4,5,5'-Pentahydroxystilben.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R₁, R₂, R₃, R₅ und R₆ eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

17. Verbindung nach Anspruch 16, nämlich 3,4,4',5,5'-Pentahydroxystilben.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R₁, R₃, R₄, R₅ und R₆ eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

19. Verbindung nach Anspruch 18, nämlich 3,3',4',5,5'-Pentahydroxystilben.

20. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R₁ bis R₆ eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

21. Verbindung nach Anspruch 20, nämlich 3,3',4,4',5,5'-Hexahydroxystilben.

22. Verbindung nach Anspruch 20, nämlich 3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben.

23. Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 22.

24. Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 22 als Radikalfänger.

25. Arzneimittel nach Anspruch 24, enthaltend 3,3',4,4',5,5'-Hexahydroxystilben und/oder 3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben.

26. Arzneimittel mit Antitumorwirkung, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Ansprüche 1 bis 22.

27. Arzneimittel nach Anspruch 26, enthaltend 3,3',4,4',5,5'-Hexahydroxystilben und/oder 3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben.

28. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine der Verbindungen der Ansprüche 1 bis 22 als selektiven Cyclooxygenase 2-Hemmstoff.

29. Arzneimittel nach Anspruch 28, enthaltend 3,3',4,4',5,5'-Hexahydroxystilben und/oder 3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben.

U N I O N

- 3 -

30. Verwendung wenigstens einer Verbindung der Ansprüche 1 bis 22 zum Herstellen von Arzneimitteln mit Radikalfänger-, Antitumor- und Cyclooxygenase 2-Hemm-Wirkung.

A.o.Univ.Prof.Dr. Thomas Szekeres
vertreten durch:

PATENTANWÄLTE
DIPL.-ING. MANFRED BEER
DIPL.-ING. REINHARD HEHENEGER
durch:

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.